

Смольнова Т.Ю.^{1,2}, Лукьянова Д.М.³

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ И ФАКТОРОВ РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ УРГЕНТНОГО И СМЕШАННОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У ЖЕНЩИН

¹ Кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, г. Москва;

² ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, г. Москва;

³ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», 119435, г. Москва, Россия

♦ **Цель исследования.** Изучение генетических полиморфизмов рецепторов мочевого пузыря, структурных компонентов межклеточного матрикса мочевыводящих органов, молекулярно-биохимических механизмов регуляции функции мочевого пузыря и уретры, приводящих к недержанию мочи.

Материал и методы. Анализ данных литературы о генетических полиморфизмах и молекулярно-биохимических механизмах развития недержания мочи у женщин.

Результаты. Представлены данные литературы о влиянии генетических полиморфизмов рецепторов детрузора на развитие ургентного и смешанного недержания мочи у женщин. Рассмотрены соответствующие молекулярно-генетические и биохимические процессы, лежащие в основе детрузорно-сфинктерной диссинергии у женщин.

Заключение. Недержание мочи — мультифакторная патология, развитие которой обусловлено изменениями на системном, органном, тканевом и клеточном уровнях. Такие факторы роста, как bFGF, TGFβ, CTGF, вносят свой вклад в патогенез ургентного и частично смешанного недержания мочи, приводя к усилению гладкомышечных сцеплений детрузора, обструктивной миогипертрофии и фиброзу стенки мочевого пузыря. Особую роль в патогенезе ургентного компонента недержания мочи играет измененная адренореактивность мочевыводящих путей. И наоборот, нарушение структуры соединительной ткани у больных с полиморфизмом COL1A1 или нарушением молекулярно-биохимического механизма действия цитокинов TGFβ и CTGF провоцирует недостаточность сфинктерного аппарата мочевыводящих путей. Совокупность перечисленных механизмов приводит к развитию стрессового недержания мочи. Для разработки индивидуального подхода к выбору метода лечения необходимо принимать во внимание упомянутые механизмы развития недержания мочи с учетом формы и тяжести заболевания.

Ключевые слова: обзор; смешанное недержание мочи; стрессовое недержание мочи; ургентное недержание мочи; bFGF; TGFβ; полиморфизм рецепторов мочевого пузыря, LAMC1, COL1A1.

Для цитирования: Смольнова Т.Ю., Лукьянова Д.М. Роль генетических полиморфизмов и факторов роста в патогенезе ургентного и смешанного недержания мочи у женщин. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22(5): 325—328.

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-5-325-328>.

Для корреспонденции: Смольнова Татьяна Юрьевна, доктор мед. наук, доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, г. Москва; старший научный сотрудник отделения оперативной гинекологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», 117997, г. Москва. E-mail: smoltat@list.ru

Smolnova T.Yu.^{1,2}, Lukyanova D.M.³

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS AND GROWTH FACTORS IN PATHOGENESIS OF URGENT AND MIXED URINARY INCONTINENCE IN WOMEN

¹The A.E. Evdokimov Moscow state medical stomatological university, 127473, Moscow,

²The academician V.I. Kulakov research center of obstetrics, gynecology and perinatology of Minzdrav of Russia, 117997, Moscow,

³The I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russian Federation

♦ **The purpose of study.** To analyze genetic polymorphisms of receptors of bladder, structural components of intercellular matrix of urinary excretion organs, molecular biochemical mechanisms of regulation of function of bladder and urethra resulting in urinary incontinence.

Materials and methods. The analysis of publication data concerning genetic polymorphisms and molecular biochemical mechanisms of development of urinary incontinence in women.

The results. The publication data is presented concerning impact of genetic polymorphisms of receptors of detrusor on development of urgent and mixed urinary incontinence in women. The corresponding molecular genetic and biochemical processes underlying detrusor sphincter dyssynergia in women are considered.

Conclusion. The urinary incontinence is a multifactorial pathology developing due to alterations at systemic, organic, tissular and cellular levels. Such growth factors as bFGF, TGFβ, CTGF contribute into pathogenesis of urgent and partially mixed urinary incontinence resulting in intensification of unstripped muscle cohesions of detrusor, obstructive miohypertrophy and fibrosis of bladder wall. The altered adrenalin reactivity of urinary excretion ways plays particular role in pathogenesis of urgent component of urinary incontinence. And vice versa, damage of structure of connective tissue in patients with polymorphism COL1A1 or disorder of molecular biochemical mechanism of action of cytokines TGFβ and CTGF provoke insufficiency of sphincter apparatus of urinary excretion ways. The totality of enumerated mechanisms results in development of stress urinary incontinence. The elaboration of individual approach to selection of treatment method requires consideration of mentioned mechanisms of development of urinary incontinence including form and severity of disease.

Keywords: review; mixed urinary incontinence; stress urinary incontinence; urgent urinary incontinence; bFGF; TGFβ; polymorphism of receptors of bladder; LAMC1, COL1A1

For citation: Smolnova T.Yu., Lukyanova D.M. The role of genetic polymorphisms and growth factors in pathogenesis of urgent and mixed urinary incontinence in women. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2016; 22(6): 325—328. (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-6-325-328>.

For correspondence: Tatyana Yu. Smolnova, doctor of medical sciences, associate professor of chair of reproductive medicine and surgery of the A.E. Evdokimov Moscow state medical stomatological university, 127473, Moscow; senior research worker of department of operative gynecology the academician V.I. Kulakov research center of obstetrics, gynecology and perinatology of Minzdrav of Russia, 117997, Moscow, Russian Federation, E-mail: smoltat@list.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 24.05.16

Accepted 21.06.16

Недержание мочи (НМ) — состояние, при котором происходит непроизвольное мочеиспускание. НМ в ряде случаев является не только медицинской, но и социальной проблемой [1]. По данным зарубежных авторов, распространенность недержания мочи среди женщин составляет 15,7—67%, достигая максимальных показателей в старшей возрастной группе [2—4]. Распространенность симптомов недержания мочи в РФ у женщин в возрасте от 35 до 75 лет составляет 38,6%, а при пролапсе гениталий достигает 75% [5, 6].

Согласно классификации Международного общества по удержанию мочи (ICS, 1997), существуют следующие формы мочевого инконтиненции: стрессовое недержание мочи, urgentное недержание мочи (синдром императивного мочеиспускания, или гиперактивный мочевой пузырь (ГМП)), смешанное недержание мочи и прочие формы (постоянное НМ, энурез (в том числе ночной) и другие типы НМ).

Патогенетическими факторами развития стрессового, urgentного и смешанного НМ являются: нарушения нервно-мышечных взаимодействий структур таза, тазового дна и связочного аппарата урогенитального тракта; нейрогенные нарушения на уровне спинального центра мочеиспускания и проводящих путей; автономная активность миовезикальных сплетений детрузора; изменения в рецепторном звене мочевого пузыря; нарушения в системе внутри- и внеклеточных посредников рецепторной передачи сигналов [7].

К факторам риска развития НМ относят: возрастной эстрогенный дефицит; травматичные роды; гистерэктомию с последующим пролапсом сводов влагалища; дисплазию соединительной ткани в сочетании с пролапсом гениталий; курение, хронические заболевания органов дыхания и хронические запоры, приводящие к повышению внутрибрюшного давления [6, 8, 9]. Считается, что последнее ведет к нарушению нервно-мышечных взаимодействий структур тазового дна [8, 9]. Происходит их микроповреждение, денервация, отмечаются дистрофические изменения в сфинктерном аппарате мочевого пузыря. Повышение внутрибрюшного давления наблюдается также при ожирении (индекс массы тела — ИМТ ≥ 30 кг/м²). При этом распространенность недержания мочи среди женщин с ожирением может достигать 52—67%, т.е. увеличивается в 1,5—6 раз [10].

Вегетативная иннервация мочевого пузыря осуществляется парасимпатическим (приводит к сокращению детрузора и расслаблению внутреннего сфинктера уретры) и симпатическим (приводит к сокращению внутреннего сфинктера уретры и расслаблению детрузора) отделами нервной системы. Этиологическим фактором формирования ГМП является преобладание тонического влияния на детрузор парасимпатического звена иннервации. Данная концепция может объясняться нарушениями в рецепторном звене передачи симпатических импульсов на мочевой пузырь.

Наиболее значима для расслабления и поддержания низкого внутрипузырного давления в фазе наполнения активация адренорецепторов, локализующихся преимущественно в детрузоре. Они относятся к семейству трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCRs), активация которых

запускает аденилатциклазный каскад реакций и дальнейшие внутриклеточные изменения. Рядом исследователей подтверждена ассоциация между полиморфизмом гена адренорецепторов и развитием ГМП, причем данная корреляция обнаружена в различных этнических группах и достигает 50% [11—13]. Мутантный адренорецептор имеет десятикратное снижение чувствительности (сродства) к норадреналину, играющему роль нейромедиатора симпатической нервной системы, что ведет к гиперрефлексии детрузора и императивному НМ [14—17].

На сегодняшний день корреляция между ожирением и повышенным риском развития НМ трактуется как следствие повышения внутрибрюшного давления и нарушения иннервации и прочности мышц и связочного аппарата тазового дна [6, 7, 18]. Но благодаря исследованиям в области геномики и протеомики стало возможно обосновать единые пути патогенеза на внутри- и внеклеточном уровне при НМ на фоне ожирения.

НМ ассоциируется со склонностью к избыточной массе тела, ожирению и развитию сахарного диабета 2-го типа вследствие нарушения метаболизма в висцеральной жировой ткани и развития инсулинорезистентности [19—21]. Показано, что при ожирении наблюдается гиперсимпатикотония, в том числе на клетки жировой ткани, что обуславливает повышенную экспрессию и синтез цитокина интерлейкина-6 (IL-6) [22]. При этом с увеличением количества жировой ткани повышается сывороточная концентрация IL-6.

Роль указанного цитокина IL-6 в патогенезе ГМП заключается в индукции им экспрессии белков межклеточных щелевых контактов [23]. В результате происходит увеличение количества «сцепленных» соседних гладкомышечных клеток и повышается проведение холинергических стимулов парасимпатических тазовых нервов, что приводит к миогенной гиперактивности мышечных волокон и гиперрефлексии детрузора.

Таким образом, императивное НМ развивается вследствие снижения активности симпатической и усиления роли парасимпатической адренергической регуляции детрузора, изменений в рецепторном и пострецепторном путях передачи сигнала, а также при участии внеклеточных посредников (IL-6).

Вторым механизмом, приводящим к повышению плотности «сцепленных» гладкомышечных клеток и оказывающим влияние на сократительную активность детрузора, является повышенная экспрессия гена ламинина-1 (*LAMC1*). Данный адгезивный гликопротеин является ключевым компонентом базальных мембран клеток, в том числе гладкомышечных клеток мочевого пузыря. Усиление клеточной адгезии при повышении индукции синтеза ламинина потенцирует активность миовезикальных сплетений детрузора, что приводит к повышению автономной активности и возникновению ГМП [24].

Третий механизм развития urgentного НМ включает повышенную экспрессию основного фактора роста фибробластов (basic fibroblast growth factor — bFGF) клетками уротелия [25]. bFGF активирует сигнальные пути ERK (extracellular signal-regulated kinase) и Wnt/ β -катенин в гладкомышечных клетках и фибробластах

стенки мочевого пузыря. Это обуславливает индукцию экспрессии белков межклеточных щелевых контактов на поверхности данных клеток [26]. Происходит закономерное усиление «сцепления» гладкомышечных клеток мочевого пузыря и запускается патологический механизм гиперрефлексии детрузора в ответ на тонические парасимпатические стимулы. За счет этого не происходит нормального физиологического расслабления мочевого пузыря в фазу наполнения, что приводит к императивному НМ.

Еще одним фактором, участвующим в патогенезе ургентного НМ, выступает трансформирующий фактор роста β (TGF β). В условиях ишемического повреждения и оксидативного стресса происходит повышение экспрессии TGF β_1 и TGF β_2 в детрузоре и окружающих тканях [27]. Являясь цитокином, он в свою очередь потенцирует экспрессию фактора роста соединительной ткани — CTGF (connective tissue growth factor). Под влиянием CTGF происходит индукция роста и дифференцировки фибробластов и постепенное формирование фиброза стенки мочевого пузыря, а также усиливается пролиферация гладкомышечных клеток детрузора, что приводит к обструктивной миогипертрофии [28]. Указанные изменения вызывают структурную реорганизацию детрузора, нарушение его сократимости и аномальную реактивность на эфферентную тоническую иннервацию.

Имеются сообщения и об иной роли TGF β в патогенезе ГМП с позиции ингибирования им экспрессии белков межклеточных щелевых контактов на гладкомышечных клетках детрузора. В экспериментах было показано значительное снижение (до 30% от первоначальной) их экспрессии в условиях микроокружения, насыщенного TGF β_1 [29]. Это может приводить к редукции щелевых контактов и нарушению формирования функционального синцития, что обуславливает десинхронизацию сокращений детрузора и функциональные нарушения мочевого пузыря.

Таким образом, в основе ургентного НМ могут лежать механизмы, ведущие как к усилению гладкомышечных сцеплений, так и к обструктивной миогипертрофии, а также фиброзу стенки мочевого пузыря.

При стрессовом НМ происходит нарушение сфинктерной функции в фазу наполнения мочевого пузыря (ICS, 1998). В основе этого, наоборот, лежит структурная дезорганизация соединительнотканного каркаса периуретральных тканей и париетальной фасции таза. В основе указанных структур преобладает коллаген $\alpha 1$ I типа (Col $\alpha 1$ (I)) [30]. Он придает эластичность и механическую прочность и влияет на рост и дифференцировку клеток экстрацеллюлярного матрикса. Полиморфизм гена цепи коллагена $\alpha 1$ (COL1A1) приводит к замене гуанина на тимин в некодирующем участке гена, включающем сайт связывания транскрипционного фактора Sp1 (Sp1-binding site polymorphism) [31, 32]. При этом формируется генотип S/s, в котором аллель s лучше связывается с фактором Sp1. Это приводит к повышению синтеза РНК-транскрипта мутантного аллеля по сравнению с аллелем S, что влечет за собой нарушение нормальной структуры и соотношения цепей Col $\alpha 1$ (I) и снижение его механических свойств [30].

Недостаточное воздействие/влияние TGF β_1 на структуру межклеточного вещества вследствие пониженной экспрессии цитокина или дефицита функционально неактивных рецепторов TGF β R1 приводит к снижению

экспрессии фактора роста соединительной ткани (CTGF) [33, See comment in PubMed Commons below34]. Происходит замедление роста и дифференцировки фибробластов, а также редукция синтеза компонентов межклеточного матрикса. Одновременная активация матриксных металлопротеиназ (MMPs) и ингибирование тканевых ингибиторов MMPs (TIMPs) обуславливают избыточную фрагментацию и дезорганизацию коллагеновых волокон. Нарушение структуры соединительной ткани провоцирует недостаточность сфинктерного аппарата мочевыводящих путей вследствие гипермобильности уретры и/или собственно функциональных нарушений сфинктера мочевого пузыря.

Интересен тот факт, что в патогенезе стрессового НМ bFGF играет положительную роль. В условиях травматического повреждения уретрального сфинктера и имеющегося оксидативного стресса происходит активация ферментов деградации комплекса bFGF + гепарансульфаты межклеточного матрикса. В результате высвобождается и активируется bFGF, оказывающий паракринное влияние на ткани через сигнальный путь JAK-STAT (Janus kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription protein) [35]. Данный каскад реакций запускает транскрипцию генов факторов роста, цитокинов и антиапоптотических белков Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) и Bcl-xl (B-cell lymphoma-extra large), что приводит к стимуляции ангиогенеза и дифференцировки гладкомышечных клеток из стволовых и улучшению сократительной функции уретрального сфинктера.

Подобный эффект дает фактор роста эндотелия сосудов — VEGF (vascular endothelial growth factor). Его паракринные эффекты в виде активации сигнального пути ERK1/2 и индукции транскрипции генов *c-Fos* и *c-Myc* приводят к синтезу факторов транскрипции (в том числе транскрипционного фактора p53), что обеспечивает экспрессию генов пролиферации клеток [36, 37]. Происходит стимуляция ангиогенеза, роста и миогенной дифференцировки клеток, регенерирование нервных волокон и улучшение функции сфинктера уретры [35]. Данный подход может иметь клиническое значение для разработки клеточной терапии для коррекции стрессового НМ [37, 38].

Таким образом, в патогенез развития НМ вносят вклад структурные и функциональные изменения мочевого тракта как на органном, так и на тканевом, рецепторном и молекулярно-биохимическом уровнях. При этом значимую роль в развитии ургентного и смешанного НМ играет измененная адренореактивность мочевыводящих путей. С учетом указанных данных необходим поиск специфических предикторов развития ургентного и смешанного НМ для разработки индивидуального подхода к выбору метода лечения и его эффективности.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1—4, 7—38 см. References)

- Пушкарь Д.Ю. *Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин*: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 1996.
- Смольнова Т.Ю., Буянова С.И., Савельев С.В., Петрова В.Д. Дисплазия соединительной ткани — как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий. *Урология*. 2001; (2): 25—30.

REFERENCES

- Gray M. Stress urinary incontinence in women. *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 2004; 16(5): 188—90, 192—7.
- Nygaard I., Barber M.D., Burgio K.L., Kenton K., Meikle S., Schaffer J. et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA.* 2008; 300(11): 1311—6.
- Burgio K.L., Matthews K.A., Engel B.T. Prevalence, incidence and correlates of urinary incontinence in healthy, middle-aged women. *J. Urol.* 1991; 146(5): 1255—9.
- Greer W.J., Richter H.E., Bartolucci A.A., Burgio K.L. Obesity and pelvic floor disorders: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112 (2 Pt. 1): 341—9.
- Pushkar' D.Yu. *Diagnosis and Treatment of Complex and Combined Forms of Urinary Incontinence in Women*: Diss. Moscow; 1996. (in Russian)
- Smol'nova T.Yu., Buyanova S.I., Savel'ev S.V., Petrova V.D. Connective tissue dysplasia — as one of the possible causes of urinary incontinence in women with genital prolapse. *Urologiya.* 2001; (2): 25—30. (in Russian)
- Hermieu J.F., Le Guilchet T. Genital prolapse and urinary incontinence: a review. *J. Med. Liban.* 2013; 61(1): 61—6.
- Danforth K.N., Townsend M.K., Lifford K., Curhan G.C., Resnick N.M., Grodstein F. Risk factors for urinary incontinence among middle-aged women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194(2): 339—45.
- Coyne K.S., Kaplan S.A., Chapple C.R., Sexton C.C., Kopp Z.S., Bush E.N. et al. Risk factors and comorbid conditions associated with lower urinary tract symptoms: EpiLUTS. *BJU Int.* 2009; 103(Suppl. 3): 24—32.
- Saadia Z. Effect of age, educational status, parity and BMI on development of urinary incontinence — a cross sectional study in Saudi population. *Mater. Sociomed.* 2015; 27(4): 251—4.
- Ferreira C.E., Fonseca A.M., Silva I.D., Girão M.J., Sartori M.G., Castro R.A. et al. The relationship between the Trp 64 Arg polymorphism of the beta 3-adrenoceptor gene and idiopathic overactive bladder. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205(1): 82.e10-4.
- Honda K., Yamaguchi O., Nomiya M., Shishido K., Ishibashi K., Takahashi N. et al. Association between polymorphism of beta3-adrenoceptor gene and overactive bladder. *Neurol. Urodyn.* 2014; 33(4): 400—2.
- Nowakowski L., Kulik-Rechberger B., Wrobel A., Rechberger T. Overactive bladder — a new insight into the pathogenesis of its idiopathic form. *Ginek. Pol.* 2012; 83(11): 844—8.
- Arner P., Hoffstedt J. Adrenoceptor genes in human obesity. *J. Intern. Med.* 1999; 245(6): 667—72.
- Aizawa N., Homma Y., Igawa Y. Effects of mirabegron, a novel β_3 -adrenoceptor agonist, on primary bladder afferent activity and bladder microcontractions in rats compared with the effects of oxybutynin. *Eur. Urol.* 2012; 62(6): 1165—73.
- Game X., Rischmann P., Arnal J.F., Malavaud B. Nitric oxide pathway and female lower urinary tract. Physiological and pathophysiological role. *Prog. Urol.* 2013; 23(11): 926—35.
- Ho M.H., Bhatia N.N., Khorram O. Physiologic role of nitric oxide and nitric oxide synthase in female lower urinary tract. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004; 16(5): 423—9.
- Osborn D.J., Strain M., Gomelsky A., Rothschild J, Dmochowski R. Obesity and female stress urinary incontinence. *Urology.* 2013; 82(4): 759—63.
- Dunajska K., Lwow F., Tworowska U., Jedrzejuk D., Milewicz A. Relationship of beta(3)-adrenergic receptor polymorphism with metabolic syndrome and oxidative stress parameters in postmenopausal women. *Endokrynol. Pol.* 2007; 58(3): 201—6.
- Inukai T., Tayama K., Inukai Y., Matsutoma R., Takebayashi K., Aso Y. et al. Clinical features of a polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene in patients with type 2 diabetes mellitus — a study using a pin-point sequencing method. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2001; 109(7): 386—8.
- Pierola J., Barcelo A., de la Pena M., Barbé F., Soriano J.B., Sánchez Armengol A. et al. beta3-Adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism and increased body mass index in sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 2007; 30(4): 743—7.
- Zhang W., Mottillo E.P., Zhao J., Gartung A., VanHecke G.C., Lee J.F. et al. Adipocyte lipolysis-stimulated interleukin-6 production requires sphingosine kinase 1 activity. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(46): 32178—85.
- Heinrich M., Oberbach A., Schlichting N., Stolzenburg J.U., Neuhaus J. Cytokine effects on gap junction communication and connexin expression in human bladder smooth muscle cells and suburothelial myofibroblasts. *PLoS One.* 2011; 6(6): e20792.
- Chen B., Wen Y., Zhang Z., Wang H., Warrington J.A., Polan M.L. Menstrual phase-dependent gene expression differences in periurethral vaginal tissue from women with stress incontinence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189(1): 89—97.
- Li K., Yao J., Sawada N., Kitamura M., Andersson K.E., Takeda M. β -Catenin signaling contributes to platelet derived growth factor elicited bladder smooth muscle cell contraction through up-regulation of Cx43 expression. *J. Urol.* 2012; 188(1): 307—15.
- Imamura M., Negoro H., Kanematsu A., Yamamoto S., Kimura Y., Nagane K. et al. Basic fibroblast growth factor causes urinary bladder overactivity through gap junction generation in the smooth muscle. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009; 297(1): 46—54.
- Azadzoi K.M., Chen B.G., Radisavljevic Z.M., Siroky M.B. Molecular reactions and ultrastructural damage in the chronically ischemic bladder. *J. Urol.* 2011; 186(5): 2115—22.
- Juan Y.S., Chuang S.M., Lee Y.L., Long C.Y., Wu T.H., Chang W.C. et al. Green tea catechins decrease oxidative stress in surgical menopause-induced overactive bladder in a rat model. *BJU Int.* 2012; 110(6 Pt. B): 236—44.
- Neuhaus J., Heinrich M., Schwalenberg T., Stolzenburg J.U. TGF- β 1 inhibits Cx43 expression and formation of functional syncytia in cultured smooth muscle cells from human detrusor. *Eur. Urol.* 2009; 55(2): 491—7.
- Han L., Wang L., Wang Q., Li H., Zang H. Association between pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence with collagen. *Exp. Ther. Med.* 2014; 7(5): 1337—41.
- Skorupski P., Krol J., Starega J., Adamiak A., Jankiewicz K., Rechberger T. An alpha-1 chain of type I collagen Sp1-binding site polymorphism in women suffering from stress urinary incontinence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194(2): 346—50.
- Sioutis D., Economou E., Lambrinoudaki I., Tsamadias V., Creatsa M., Liapis A. et al. Sp1 collagen IA1 polymorphism in women with stress urinary incontinence. *Int. Urogynecol. J.* 2011; 22(7): 835—9.
- Guo C., Kaneko S., Sun Y., Huang Y., Vlodavsky I., Li X. et al. A mouse model of urofacial syndrome with dysfunctional urination. *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24(7): 1991—9.
- Chen B., Yeh J. Alterations in connective tissue metabolism in stress incontinence and prolapse. *J. Urol.* 2011; 186(5): 1768—72.
- Oh S.H., Kim I.G., Lee J.Y., Lee J.Y., Lee J.H. Bioactive porous beads as an injectable urethral bulking agent: their in vitro evaluation on smooth muscle cell differentiation. *Tissue Eng. Part A.* 2011; 17(5-6): 655—64.
- Li G.Y., Zhou F., Gong Y.Q., Cui W.S., Yuan Y.M., Song W.D. et al. Activation of VEGF and ERK1/2 and improvement of urethral function by adipose-derived stem cells in a rat stress urinary incontinence model. *Urology.* 2012; 80(4): 953.e1-8.
- Zucchi E.V., Sartori M.G., Jarmy-Di Bella Z.K., da Silva I.D., Rodrigues de Lima G., Girão M.J. Expression of vascular endothelial growth factor in the lower urinary tract in rats after castration and estrogen administration. *Menopause.* 2006; 13(3): 500—5.
- Liu G., Wang X., Sun X., Deng C., Atala A., Zhang Y. et al. The effect of urine-derived stem cells expressing VEGF loaded in collagen hydrogels on myogenesis and innervation following after subcutaneous implantation in nude mice. *Biomaterials.* 2013; 34(34): 8617—29.